Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Marburg.

Wirkung von Uzaron auf den quergestreiften Froschmuskel.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Otto Sommer

approb. Arzt aus Frankenberg i. H.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Chr. Schaaf, Marburg i. H.
Spezialdruckerei für Dissertationen.
1913.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 16. August 1913.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Professor Dr. Gürber

Meinem lieben Onkel Karl Müller

in Dankbarkeit gewidmet.

Zu dem vielseitigen Wirkungsbild des Uzarons[1]), eines gereinigten Extraktes aus der Uzarawurzel, gehören auch Lähmungserscheinungen, die teils zentralen, teils aber peripheren Ursprungs sind. Letztere in ihrem Wesen genauer festzustellen, ist die Aufgabe dieser Untersuchung. Als Versuchstiere dienten ausschließlich Frösche.

Zunächst will ich kurz die Entwicklung der motorischen Lähmung am ganzen Tiere schildern und zwar an Hand zweier Versuche, in denen je einem Frosch Uzaron in verschieden großer Dosis beigebracht wurde.

I. Versuch.

Rana temp., 28 gr schwer, werden um 5 h. p. m. 0,002 gr Uzaron in Form einer neutralisierten 1 % Lösung in den Rückenlymphsack gegeben.

---

1) Siehe Gürber: Über Uzara, ein neues organotrop wirkendes Antidiarrhoikum. Münch. Med. Wochenschrift 1911 Nr. 40.

5^{15} h. p. m. Der Frosch zeigt motorische Unruhe und Koordinationsstörungen. Die Atmung ist noch normal.

5^{20}. Motorische Unruhe im Verschwinden begriffen, dagegen wird die Atmung unregelmäßig und krampfhaft.

5^{22} h. Der Frosch liegt ruhig da, reagiert aber auf Reize; die Atmung ist stark verlangsamt; von 15 zu 15 Sekunden ein tiefer Atemzug.

5^{24}. Stillstand der Atmung.

5^{26} h. Auf Reize heftige ataktische Bewegungen. Der Frosch fällt beim Sprung auf den Rücken; er kann sich aber noch selbständig wieder umdrehen.

5^{30}. Der Frosch vollkommen ruhig; keine spontane Bewegung mehr. Die ganze Muskulatur ist erschlafft. Auf Reiz noch langsames Anziehen des gereizten Schenkels.

5^{35} h. Der Frosch ist vollständig gelähmt und reagiert auf keine Reize mehr.

5^{40}. Zustand unverändert. Herztätigkeit stark verlangsamt und unregelmäßig.

5^{50}. Fortdauer der motorischen Lähmung. In den Schwimmhautgefäßen ist die Blutbewegung stark verlangsamt.

6^{0}. In den kleinen Arterien und Kapillaren keine Blutbewegung mehr zu erkennen, trotzdem noch Herz-

aktion besteht. Die Arterien der Schwimmhaut sind fast blutleer, die Venen dagegen prall mit Blut gefüllt. Bis 6^{50} h. p. m. keine Änderung des geschilderten Zustandes. Jetzt beginnen Krämpfe aufzutreten, zuerst in den vorderen Extremitäten, dann in der Rumpfmuskulatur, zuletzt in den Hinterschenkeln. Die Krämpfe haben teils klonischen, teils tonischen Charakter und treten sowohl spontan wie auch auf taktile Reize auf.

Dieses Krampfstadium dauert etwa eine Stunde und weicht dann einer vollständigen Lähmung bei verbesserter Blutzirkulation. Am folgenden Tag zeigt der Frosch wieder spontane Bewegungen noch stark ataktischen Charakters; besonders auffällig ist eine eigenartige Spreizstellung der Vorderbeine. Auf taktile Reize treten gelegentlich noch allgemeine Streckkrämpfe auf. Nach weiteren 24 Stunden hat sich der Frosch vollständig erholt.

II. Versuch.

Rana temp., 30 gr Gewicht, erhält um 4 h. p. m. 0,006 Uzaron in Form einer 1% Lösung in den Rückenlymphsack.

4^{10} h. Der Frosch macht schon keine spontanen Bewegungen mehr, seine Muskulatur ist vollständig erschlafft. Ein Stadium der Unruhe ging

nicht voraus. Reize werden noch mit Bewegungen beantwortet. Auf den Rücken gelegt, macht der Frosch noch Versuche, sich umzudrehen; gelangt aber nicht mehr zum Ziel.

4^{15} h. Atmung hat vollständig aufgehört; Herztätigkeit verlangsamt; Reaktion auf Reize schwach.

4^{25} h. Es treten heftige tonische Krämpfe der ganzen Muskulatur auf. Danach ebensolche klonischer Natur, die große Ähnlichkeit mit Strychnintetanus zeigen und auf schwache taktile Reize leicht ausgelöst werden können.

4^{30} h. Von etwa 12 zu 12 Sekunden treten spontan kurz dauernde Streckkrämpfe auf.

4^{40}. Das Krampfstadium hat aufgehört; auch auf stärkste Reize reagiert der Frosch nicht mehr, er ist vollkommen gelähmt. Herzbewegung äußert sich nur noch schwach und unregelmäßig; nach einigen Pulsationen setzt das Herz auf längere Zeit aus. In den Schwimmhautgefäßen ist keine Zirkulation mehr zu sehen.

4^{50} h. Das freigelegte Herz ist stark mit Blut gefüllt. Es bestehen noch Vorhofskontraktionen, die von seltenen schwachen Kammersystolen gefolgt sind. Blut befördert aber scheinbar das Herz nicht mehr.

5^{30} h. Der Frosch ist scheinbar tot. Muskeln vom Nerven aus und direkt nur noch schwach erregbar.

Aus diesen beiden Versuchen geht zunächst hervor, daß im Uzaron Stoffe vorhanden sind, die erregend und lähmend zu wirken vermögen, und zwar offenbar so, daß vorerst die lähmende Wirkung das Zentralnervensystem betrifft und später dann aber auch auf die Muskeln beziehungsweise die intramuskulären Nervenendigungen übergreift.

Gleichartige Versuche habe ich in größerer Zahl angestellt unter Variation der Dosis und dabei immer dasselbe Vergiftungsbild erhalten: Zunächst ein mehr oder weniger ausgesprochenes Stadium der Erregung mit Koordinationsstörungen der Bewegungen, dann Aufhören der willkürlichen Bewegungen, dann Einsetzen tonischer und klonischer Krämpfe und zuletzt zentrale und periphere Lähmung, von der bei kleineren Dosen die Tiere sich wieder erholten, die aber bei großen Dosen vom Tod des Tieres gefolgt sind. Von diesen Versuchen möchte ich noch einen etwas eingehender erwähnen, bei dem die periphere Lähmung besonders deutlich zum Ausdruck kam, ohne daß der Frosch der Vergiftung erlag.

III. Versuch.

Rana temp., 37 gr Gewicht, wird um 11 h. a. m. mit 0,003 Uzaron in 1% Lösung vergiftet.

12^{30} h. Krampfstadium.

4 10 h. Der Frosch ist total gelähmt. Es wird der Nervus ischiadicus am Oberschenkel freipräpariert und und die Haut über dem Gastrocnemius gespalten; die elektrische Erregbarkeit vom Nerven und vom Muskel wird nun geprüft. Bei Reizung des Nerven erfolgt keine Muskelzuckung; der Gastrocnemius dagegen zeigt bei sehr starken Stromstößen noch schwache Zuckungen.

10 h. a. m. des folgenden Tages ist der Frosch noch vollkommen gelähmt, dagegen spricht sowohl Muskel wie Nerv wieder auf elektrische Reize mittlerer Stärke an.

Nach weiteren 24 Stunden zeigt der Frosch wieder zwar noch ungelenke spontane Bewegungen, die Erregbarkeit von Muskel und Nerv erweist sich als normal.

Nach diesem Versuch, dem weitere ähnliche zur Seite stehen, unterliegt es keinem Zweifel, daß Uzaron auch peripher lähmt und, da die Erregbarkeit des Muskels vom Nerven aus eher zu erlöschen schien, als die direkte Erregbarkeit, so stand zu vermuten, daß die periphere Lähmung sowohl in den motorischen Nervenenden wie in der Muskelsubstanz selbst ihren Angriffspunkt habe.

Wir haben somit im Uzaron ein Gift, das, wie kaum ein anderes, im Stande ist, sowohl zentral wie

peripher zu lähmen, ohne dabei aber die Nerven- und Muskelsubstanz irreparabel zu schädigen. Die zentrale Wirkung, die von anderer Seite eingehender untersucht wird, stellt sich schon bei kleinerer Giftdosis ein als die periphere. Als gerade wirksame Menge, um zentrale Lähmung zu erhalten, können etwa 3 Zentigramm pro Kilo Tier angesehen werden. Wird diese Dosis unterschritten, so stellt sich nur Steigerung der Erregbarkeit, später häufig abwechselnd gefolgt von Krampfzuständen und Beruhigung ein. Um periphere Lähmung sicher zu bekommen, ist eine Dosis von 6—8 Zentigramm Uzaron pro Kilo nötig. Dosen über 0,1 gr Uzaron pro Kilo Tier sind tödlich. Wie die Rana temporaria verhält sich auch die Rana esculenta dem Uzaron gegenüber. Die Kröte dagegen ist bedeutend weniger empfindlich; wohl schon deshalb, weil das Krötenherz gegen Uzaron fast unempfindlich ist.

Aus diesen Versuchen erwuchsen mir zunächst zwei Aufgaben; einmal den Verlauf der Muskellähmung genauer festzustellen, und zweitens die schon durch diese Versuche wahrscheinlich gemachte Lähmung der intramuskulären Nervenendigungen mit mehr Sicherheit darzutun.

Wirkung von Uzaron auf den quergestreiften Muskel.

Gifte mit spezifischer Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur gibt es nur in kleiner Zahl, besonders wenn man unter spezifischer Muskelwirkung nur diejenige verstehen will, die bei relativ kleiner Dosis nach Resorption vom Blute aus zu Stande kommt. Es ist daher nicht ohne Interesse, dieser kleinen Gruppe von Muskelgiften ein weiteres Glied anreihen zu können.

Wenn quergestreifte Muskeln unter Giftwirkung stehen, so kann sich diese in Änderung der Erregbarkeit, Dehnbarkeit, Kontraktilität und der Arbeitsgröße bemerkbar machen. Die experimentelle Feststellung derartiger Änderungen geschieht in der Norm an ausgeschnittenen Froschmuskeln, die nach ihrer Isolierung in Giftlösungen gebracht werden; sodann sind solche Versuche unter Anwendung geeigneter Apparate auch an Muskeln in situ durchführbar.

A. Versuche an ausgeschnittenen Muskeln.

Zu derartigen Versuchen eignet sich am besten der Sartorius, bei dem sich infolge seiner geringen Dicke das Eindringen des Giftes in relativ kurzer Zeit erwarten läßt. Die Sartorien werden zu dem Zweck

in Frosch-Ringerlösung gebracht, der das Gift in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt wird. Die Muskeln werden sodann entweder von Zeit zu Zeit aus der Lösung herausgenommen und auf ihre Erregbarkeit geprüft, oder sie bleiben dauernd in der Lösung, sind aber dann mit einem Muskelhebel verknüpft. Um den allmählichen Eintritt der Lähmung zu verfolgen, werden die Muskeln in kleineren Zeitinterwallen periodisch gereizt, zu welchem Zwecke die beiden Muskelenden mit Elektroden zu versehen sind. Versuche der ersteren Art eigneten sich besonders zur Feststellung der wirksamen Grenzkonzentration.

1. Bestimmung der wirksamen Grenzkonzentration.

Eine gewisse Schwierigkeit bietet die Bestimmung der wirksamen Grenzkonzentration dadurch, daß das Uzaron sehr langsam in den Muskel eintritt, und es kann daher mehrere Tage dauern, bis bei schwachen Lösungen ein Wirkungseffekt sich zeigt. Innerhalb dieser Zeit können aber bei ungünstigem Froschmaterial die Muskeln trotz kühler Aufbewahrung schon absterben. Es schien deshalb geboten, die Bestimmung der wirksamen Konzentrationsschwelle zeitlich zu beschränken und diejenige Konzentration als Schwellenwert anzunehmen, die innerhalb von 48 Stunden den Muskel lähmt. In diesem Sinne habe

ich eine größere Anzahl von Versuchen angestellt, von denen ich nur einen hier aufführen will.

IV. Versuch.

Von möglichst gleich schweren Grasfröschen werden 8 Sartorien sorgfältigst präpariert und je einer davon in Uzaronlösung von 1 : 20000; 1 : 10000; 1 : 7000; 1 : 6000; 1 : 5000; 1 : 4000; 1 : 3000 gebracht. Der achte Sartorius kommt als Kontrolle in reine Ringerlösung. Nach 24 und 48 Stunden werden die kalt aufbewahrten Muskeln auf ihre Erregbarkeit geprüft. Das Ergebnis dieses Versuches will ich in einer Tabelle zusammenstellen.

8. VI. 10 h. a. m.					9. VI. 10 h. a. m.	10. VI. 10 h. a. m.
I.	Sartorius in	Uzaronlösung		1:20000		erregbar
II.	„	„	„	1:10000		schwach erregbar
III.	„	„	„	1:7000	erregbar	
IV.	„	„	„	1:6000		
V.	„	„	„	1:5000		gelähmt
VI.	„	„	„	1:4000	schwach erregbar	
VII.	„	„	„	1:3000	gelähmt	
VIII.	„	„	Ringer		erregbar	erregbar

Diese Tabelle zeigt uns, daß nach 24 Stunden der Sartorius in der Lösung 1 : 3000 und nach 48 Stunden der Sartorius in der Lösung 1 : 5000 gelähmt

worden ist; daß somit die Schwellenkonzentration für die Uzaronwirkung mit 1 : 5000 anzunehmen ist. Es zeigt diese Konzentration eine gewisse Übereinstimmung mit der Giftkonzentration, die auch den Muskel in situ zu lähmen im Stande ist; wobei allerdings der Wirkungseffekt sich früher einstellt, was ja auch verständlich ist, da das Gift in diesem Falle dem Muskel auf dem Blutwege zugeführt wird. Wir haben gesehen, daß die Giftmenge, die bei einem Frosche gerade zur Muskellähmurg führt, 0,006 gr Uzaron beträgt. Nehmen wir nun an, daß von dem etwa 35 gr schweren Frosch 30 gr Wasser sind, und daß das Uzaron gleichmäßig in dieser Wassermenge verteilt ist, so würden wir dann ebenfalls eine Konzentration von 1 : 5000 haben. Werden die gelähmten Muskeln in giftfreie Ringerlösung zuzückgebracht, so tritt nach einiger Zeit die Erregbarkeit wieder auf, woraus folgt, daß auch die Lähmung am ausgeschnittenen Muskel durch Uzaron reversibel ist.

2. Versuche über die Entwicklung der Lähmung und der Erholung.

Zu diesem Zwecke werden die ausgeschnittenen Sartorien, wie schon oben angedeutet, dauernd in der Giftlösung beziehungsweise Ringerlösung gehalten und so mit einem Muskelhebel verknüpft, daß die einzelnen

Kontraktionen, die auf periodische Reize erfolgen, aufgeschrieben werden können. Zu diesen Versuchen diente eine Zusammenstellung von Apparaten, die, wie Fig. I zeigt, aus einem durch Elektromotor angetriebenen Schlagwähler (a), einem durch denselben Motor vermittels eines Reduktionsgetriebes (b) getriebenen Kymographion (c), dem auf einem Stativ (d) montierten Myographion (e) nebst dem Element (f) und Schlitteninduktorium (g) besteht. Von den Teilen dieser Zusammenstellung bedürfen einer näheren Erörterung, weil apparatelle Neukonstruktion, der Schlagwähler und die myographische Einrichtung. Der Schlagwähler (a) der Fig. I besteht aus einem kleinen Elektromotor, dessen Axe an dem einen freien Ende eine Schraube ohne Ende trägt. Diese Schraube greift ein in eine gezähnte Scheibe, deren Axe in einem Metallbock zwischen Spitzen gelagert ist. Auf dieser Axe sind zwei in ihrer Lage gegenseitig verstellbare gehärtete stählerne Nocken angebracht. Über diese schleift je der eine Arm von Kniehebeln, die an ihrem anderen Arm je eine Rolle tragen. Durch diese Rollen drücken die Hebel auf Hartgummischeiben, die mit in zwei horizontalen Büchsen geführten Stiften in Verbindung stehen. Werden durch die Nocken die Kniehebel und damit die mit der einen Polschraube in metallner Leitung stehenden Stifte bewegt, so treffen die Stifte auf Flachfedern mit Platin-

kontakten auf und bewirken so den Schluß zweier Stromkreise. Durch den einen Nocken wird der primäre Strom geschlossen, durch den anderen kann Kurzschluß im sekundären Strom bewirkt werden. Gleiten dann bei weiterer Drehung der Nocken die Kniehebel von diesen ab, was ganz plötzlich erfolgen kann, da der Nockenrand und der Rand des einen Hebelarms scharfe gehärtete Metallkanten sind, so werden durch Spiralfederchen die Kontakt gebenden Metallstifte mit scharfem Ruck von ihrem Kontakt entfernt und dadurch die Stromkreise geöffnet. Durch passende Stellung der Nocken zueinander kann der sekundäre Stromkreis vor Schluß des primären Stromkreises kurz geschlossen werden. Da ferner der Kurzschluß des sekundären Stromkreises aufgehoben wird, bevor Öffnung des primären Stromkreises erfolgt, so bekommt man als wirksamen Reiz nur den Öffnungsschlag. Mit dieser Vorrichtung lassen sich Öffnungsinduktionsschläge von sehr konstanter Intensität erhalten. Durch passende Wahl der Übersetzung von Schnecke zu Schneckenrad kann die Reizfrequenz weitgehend variiert werden. Ich habe in den Versuchen mit einer Reizfrequenz von etwa 3 Schlägen in der Minute gearbeitet.

Was nun die myographische Vorrichtung anbetrifft, so besteht diese im wesentlichen aus einem rechtwinklig gebogenen Glasrohr. In das untere zu-

geschmolzene kurz abgebogene Ende des vertikal stehenden Schenkels dieses Glasrohres ist eine Platinöse eingeschmolzen, von der aus ein kurzes Platinstück in das Lumen der Röhre hineinreicht. Ein Teil des vertikalen Schenkels ist mit Quecksilber gefüllt, in das ein Platindraht taucht, der mit der Polklemme in Verbindung steht, die in das Ende des horizontalen Schenkels der Glasröhre befestigt ist. Der horizontale Schenkel der Glasröhre liegt eingekittet in einem Messingrohr, durch das er mittels einer Muffe am Stativ angebracht ist. Der vertikale Teil des Glasrohres trägt nahe der Biegung befestigt zwei weitere Polklemmen und taucht in ein Glasgefäß von gerade ausreichender Weite, das unten zu einem Schlauchansatz ausgezogen ist, und das durch einen Schlauch mit einem Niveaugefäß in Verbindung steht. Dadurch kann das Gefäß bequem und rasch mit verschiedenen Lösungen gefüllt werden. An der gleichen Stativstange wie die schon genannten Apparatteile ist dann ferner ein zweiarmiger Muskelhebel und ein kleines elektrisches Signal angebracht; das Ganze ist gehalten von einem kräftigen Stativ mit Feinstellung und vertikaler Verschiebung.

Die Platinöse des gebogenen Glasstabes dient einerseits zur Befestigung des einen Muskelendes und zweitens zugleich als Elektrode. Der Sartorius wird mit seinem Beckenende mittels eines Fadens so an diese Öse befestigt, daß Muskelsubstanz und Metall

sich berühren. Das andere Ende des Sartorius wird mittels eines Fadens mit dem Muskelhebel verknüpft und trägt die zweite Elektrode in Form eines Platiniridiumhäckchens, das in die Sehne des Muskels eingestochen wird und mittels eines hart angelöteten feinsten Platindrahtes mit der einen Polklemme am vertikalen Schenkel des Glasrohres in Verbindung steht. Die andere Polschraube dient zur Verbindung mit dem einen Pol der sekundären Rolle, wie die Polklemme am Ende des horizontalen Röhrenschenkels mit der anderen Polklemme der sekundären Spirale in leitender Verbindung steht. Der Muskelhebel zeichnet mit fünffacher Vergrößerung. Alle Muskeln sind mit 10 Gramm belastet. Da die Muskeln in der Flüssigkeit hängend gereizt werden müssen, so ist, um maximale Zuckungen zu bekommen, nur ein geringer Rollenabstand gegeben und eine beträchtliche Verstärkung nur in beschränktem Maße möglich. Die Trommel des Kymographions wird, wie schon oben erwähnt, durch denselben Elektromotor angetrieben wie der Schlagwähler, und zwar so, daß auf der Axe des Schlagwählers sich ein Schnurlauf befindet, der zunächst mit dem Reduktionsgetriebe in Verbindung steht, von wo aus eine zweite Treibschnur auf einen Schnurlauf der Trommel angreift. Dadurch ist bedingt, daß die Umlaufgeschwindigkeit der Trommel und die Reizfrequenz in einem unveränder-

lichen Zeitverhältnis zu einander stehen. Deshalb sind die Zeitabscißen der einzelnen Kurven unter sich immer gleich; da aber infolge der Spannungsschwankungen im städtischen Stromnetz der Elektromotor mit verschiedener Geschwindigkeit arbeitete, so ist der wirkliche Zeitwert der Abscißen für die einzelnen Kurven verschieden, weshalb ein besonderes Zeitsignal angebracht ist.

Der Gang der Versuche gestaltet sich dann in folgender Weise. Nachdem der Muskel in der beschriebenen Weise im Myographion befestigt ist, wird das ihn umgebende Gefäß zunächst mit Ringerlösung gefüllt und die Reizschwelle für die maximale Zuckung festgestellt. Dann wird der Muskel mittels des Schlagwählers in Pausen von etwa 20 Sekunden einige Zeit periodisch gereizt, um festzustellen, ob nicht etwa die Reizfrequenz zu groß sei, und Ermüdung sich bemerkbar mache. Die Ringerlösung wird nun gegen Uzaron-Ringer ausgewechselt und der Muskel weiter periodisch gereizt. Da verdünnte Lösungen, wie aus den Versuchen über die Wirkungsschwelle hervorgeht, erst nach langer Zeit zur Lähmung führen, so mußten zu diesen Versuchen konzentriertere Lösungen angewandt werden. Die Uzaronlösungen, die an sich schwach sauer reagieren, wurden vorsichtig mit Soda neutralisiert.

Nach dieser Methodik habe ich unter Variation der Giftkonzentration eine Anzahl von Versuchen angestellt, von denen ich einige im speziellen aufführen will.

Versuch V.

Ein Sartorius von Rana temp. wird zuerst in Ringerlösung, dann in eine Uzaron-Ringerlösung von 1 : 200 gebracht und in einem Interwall von 20 Sekunden gereizt. Nach Eintritt der Lähmung wird die Giftlösung durch Ringer ersetzt unter Fortsetzung der periodischen Reizung, bis weitgehende Erholung eingetreten ist. Das graphische Ergebnis dieses Versuches ist in Kurve Fig. II dargestellt. An dieser Kurve fällt auf, daß die Wirkung zunächst sehr rasch einsetzt, dann in einem etwas langsameren Tempo weiterschreitet, um zuletzt wieder in beschleunigtem Tempo zur Lähmung zu führen. Ferner ist aus der Kurve ersichtlich, daß bald nach Wechsel der Flüssigkeit die Erholung wieder beginnt einzutreten, daß aber in ihrem Verlauf sich Remissionen in der Erregbarkeit geltend machen, bis dann die Erholung sich sehr langsam weiter entwickelt. Zur ursprünglichen Hubhöhe des Muskels gelangt die Kurve nicht, was bei der hohen Konzentration der Giftlösung nicht unverständlich erscheint. Außerdem kann dieser Befund auch dahin gedeutet werden, daß

die verminderte Hubhöhe am Ende des Versuches nur der Ausdruck von Ermüdung ist.

Da diese Möglichkeit bei Versuchen mit Uzaronlösungen von niedrigerer Konzentration noch mehr gegeben war, so habe ich, um das Moment der Ermüdung mit in Rechnung ziehen zu können, vergiftete und nicht vergiftete Muskeln gleichzeitig schreiben lassen. Zu diesem Zweck habe ich an dem Stativ noch eine zweite der oben beschriebenen myographischen Vorrichtung angebracht und dann beide Muskeln bei Hintereinanderschaltung durch denselben Stromstoß gereizt. Das Beispiel eines derartigen Versuches ist im folgenden wiedergegeben.

Versuch VI.

Die beiden Sartorien einer Rana temp. werden in die beiden Myographien eingespannt. Beide Schreibhebel schreiben mit derselben Vergrößerung. Dann wird die Ringerlösung für den einen Muskel ersetzt durch eine Uzaronlösung 1 : 500, während der andere Muskel in Ringerlösung bleibt. Auch hier ist Reizfrequenz 3 Öffnungsschläge pro Minute. Nach Eintritt der Lähmung wird dann beim vergifteten Muskel die Uzaronlösung gegen Ringerlösung ausgewechselt, und die Muskeln werden in gleichen Perioden weiter gereizt. Da bis zum Eintritt der Vergiftung und bis zur maximalen Erholung eine so lange Zeit verstreicht,

daß die Originalkurve der Reproduktion Schwierigkeiten bereitet, so ist die nachstehende Kurve Fig. III nur ein Ausschnitt aus dem maßgebendsten Teil der Gesamtkurve. Die Vergiftungskurve dieses Versuches zeigt uns im Gegensatz zu der Kurve des vorigen Versuches eine stetige Zunahme des Wirkungseffektes bis zur Lähmung und eine kürzere Erholungszeit bis zu jener Hubhöhe des Muskels, die auch später nicht mehr überschritten wird. Gegenüber der Zuckungshöhe vor der Vergiftung des Muskels beträgt sie nach der Erholung nur ungefähr die Hälfte. Vergleichen wir damit die Kurve des nicht vergifteten Muskels, so sehen wir als Folge der Ermüdung eine nur ganz unwesentliche Abnahme der Hubhöhe, sodaß man aus diesem Versuche zu schließen geneigt ist, die Uzaronvergiftung des Muskels sei zwar reversibel, aber nicht vollständig.

Es ist vielfach beobachtet worden, daß Muskelgifte erst dann ihre Wirkung äußern, wenn der Muskel in Tätigkeit versetzt wird. So fand Pohl[1]), daß Muskelstarre durch Monobromessigsäure nur beim gereizten Muskel eintrat, und nach Dreser[2]) sollen Kupfersalze nur beim tätigen Muskel ihre zerstörenden Eigenschaften entfalten. Auch die charakteristische

1) Pohl, Arch. für experim. Path. u. Pharm., Bd. XXIV, 143.
2) Dreser, Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. XXVII, 79.

Veratrinmuskelzuckung wird durch Häufung der Reize modifiziert und vorübergehend aufgehoben[1]).

Um nun einerseits das Moment der Ermüdung noch mehr in den Hintergrund zu drängen, und andererseits eine eventuelle Beeinflussung des Vergiftungsverlaufes durch die Reizfrequenz dartun zu können, habe ich eine Anzahl von Versuchen mit großen Reizinterwallen angestellt, von denen ich hier ein Beispiel aufführen will.

Versuch VII.

Ein Sartorius von Rana temp. wird zunächst in Ringer, dann in Uzaronlösung 1 : 200 in Reizinterwallen von 15 Minuten gereizt. Nach Eintritt der Lähmung wird die Uzaronlösung gegen Ringer ausgewechselt, und die Reizung bis zur maximalen Erholung in der angegebenen Frequenz fortgesetzt. Auch hier ist die Originalkurve so lang geworden, daß sie nicht direkt wiedergegeben werden kann. Ich habe daher unter Reduktion der Zeitabscißen die Hubhöhen als Ordinaten in Mikrometerpapier von 15 zu 15 Minuten aufgetragen und bin so zu der nachstehenden Kurve gelangt. Diese Kurve Fig. IV zeigt uns, daß ein Einfluß der Muskeltätigkeit auf die Uzaronwirkung, wenn überhaupt, so doch nur gering

1) Fick u. Boehm, Verhandl. der phys. med. Gesellschaft. Würzburg 1872.

sein kann. Die Lähmung ist zwar gegenüber dem Versuch V, bei dem auch eine Uzaronlösung 1 : 200 zur Anwendung kam, etwas später eingetreten, doch beweist das insofern nichts, als es sich in diesem Versuch VII um einen stärkeren Muskel gehandelt haben kann, worauf ich allerdings nicht geachtet habe. Der Verlauf der Erholung läßt aus der obigen Kurve ebenfalls nichts besonderes erkennen, nur bleibt auch hier wieder die Hubhöhe am Ende des Versuches gegenüber der Zuckungshöhe des Muskels vor der Vergiftung etwas zurück. Es läßt sich auch bei diesem Versuch nicht sicher entscheiden, ob die Reversibilität der Uzaronlähmung eine vollkommene ist, oder ob nicht ein Wirkungsresiduum in Form dauernder Schädigung vorliegt. Ich werde später noch Gelegenheit haben, auf diesen Punkt zurückzukommen und zu zeigen, daß die Annahme einer dauernden Schädigung des Muskels durch Uzaron nicht gerechtfertigt ist.

Um noch einmal kurz zusammenzufassen, wäre das Ergebnis dieser drei Versuche dahin zu präzisieren: Uzaron wirkt auf den ausgeschnittenen Muskel reversibel lähmend.

3. Versuche über den Zuckungsverlauf.

Aus den vorhergehenden Versuchen ist an den einzelnen Muskelzuckungen nur das Abnehmen und

Zunehmen der Hubhöhe zu erkennen, über den Zuckungsverlauf sagen sie nichts aus. Um hierüber Aufschluß zu erhalten, mußte insofern eine Änderung der Versuchsanordnung getroffen werden, als anstelle des Kymographions mit sehr langsamer Umdrehungszeit ein Kymographion mit sehr kurzer Umdrehungszeit Verwendung finden mußte. Da außerdem der Moment des Reizeinfalles festzustellen war, um evt. Änderungen in der Latenzzeit beobachten zu können, bediente ich mich zu diesen Versuchen der bewährten Vorrichtung, wie sie Fick in seinem bekannten, durch fallendes Gewicht angetriebenen Cylindermyographion angegeben hat. Die übrige myographische Einrichtung war dieselbe wie bei den vorigen Versuchen. Zu diesen Versuchen benutzte ich ebenfalls Sartorien.

Versuch VIII.

Die Konzentration der Uzaronlösung beträgt 1 : 200. Die einzelnen Zuckungen werden sowohl während der Periode der Vergiftung als auch der der Erholung aufgezeichnet. Und zwar werden alle 15 Minuten von derselben Abscisse aus unter Anwendung verschiedener Reizstärken eine Anzahl von Kurven aufgeschrieben. Das Ergebnis dieses Versuches ist aus den Kurven Fig. V ersichtlich. Sie zeigen, daß eine Änderung im Zuckungsverlauf während der Uzaronvergiftung insofern auftritt, als die Hubhöhen, wie

aus den anderen Versuchen zu erwarten war, abnehmen und bei der Erholung wieder zunehmen, daß die Erregbarkeit mit zunehmender Lähmung geringer wird, daß aber charakteristische Änderungen im aufsteigenden und im abfallenden Schenkel der Kurve nicht vorliegen. Die Latenzzeit ist während der Vergiftung etwas verlängert, was an anderen Versuchen etwas deutlicher sichtbar ist, auch eine geringe Verlängerung der Zuckungszeit ist vielleicht vorhanden; alles das reicht aber nicht hin, um dem Uzaron eine spezifische Wirkung auf den Zuckungsverlauf zuzuerkennen.

Von Wert ist dieser Versuch noch insofern, als uns hier eine vollkommene Erholung des Muskels nach der Vergiftung entgegentritt, sodaß die Frage nach vollständiger Reversibilität der Uzaronwirkung am ausgeschnittenen Muskel nunmehr ohne Bedenken in bejahendem Sinne beantwortet werden darf.

Nachdem ich bis jetzt feststellen konnte, daß Uzaron den ausgeschnittenen Muskel ohne wesentliche Änderung des Zuckungscharakters reversibel lähmt, bleibt noch die Frage zu diskutieren übrig, ob die Uzaronwirkung auf den ausgeschnittenen und den Muskel in situ derselben Art sei. Es wäre immerhin denkbar, daß das Uzaron im Froschorganismus Veränderungen erlitte, die besonders charakteristische Muskelwirkungen bedingen könnten, oder

daß, da Uzaron ein Gemisch verschiedener wirksamer Stoffe ist, die einzelnen Komponenten in verschiedener Geschwindigkeit in das Blut übergingen und so zu einem besonderen Wirkungsbild auf den quergestreiften Muskel führten. Ich will es gleich hier vorwegnehmen, daß, wie in den folgenden Versuchen nachgewiesen werden wird, diese Vermutungen nicht zutreffen, daß vielmehr die Wirkung des Uzarons auf den quergestreiften Muskel in situ denselben Verlauf nimmt wie beim ausgeschnittenen Muskel. Und doch dürfen diese Versuche ein gewisses Interesse beanspruchen, weil sie zeigen, wie ein exquisites Muskelgift innerhalb des Organismus gar nicht zur Wirkung kommen kann, weil andere Wirkungsseiten des Giftes das Zustandekommen der Muskelwirkung unmöglich machen.

B. Versuche am Muskel in situ.

Versuche am Muskel in situ wurden angestellt teils im Sinne der Versuche am ausgeschnittenen Muskel, um die Entwicklung der Lähmung und ihrer Erholung nachzuprüfen, teils auch um Änderungen im Zuckungstypus festzustellen. Zu diesen Versuchen wird der Gastrocnemius verwandt, dessen Achillessehne nach Spaltung der Haut über der Ferse losgelöst und mit einem Faden zur Verknüpfung mit dem Schreibhebel angeschlungen wird. Zur festen Fixierung

des betreffenden Unterschenkels wird am Knieende desselben eine Nadel eingestochen, die zugleich als Elektrode dient. Im übrigen ist der Frosch in bekannter Weise auf dem Froschbrett aufgebunden. Die weitere Versuchsanordnung ist aus der Abbildung Fig. VI ohne weiteres verständlich. Auf der Seite des präparierten Gastrocnemius wird der Nervus ischiadicus im Becken durchschnitten. Gereizt wird wiederum in Perioden von etwa 20 Sekunden mit dem früher beschriebenen Schlagwähler. Bei den Versuchen über den Zuckungsverlauf ist das Kymographion mit langsamer Umdrehung unter Beibehaltung der sonstigen Versuchsanordnung gegen das Fick'sche Zylindermyographion ausgetauscht.

1. Versuche über Entwicklung der Lähmung und Erholung.

Solche Versuche habe ich in größerer Zahl angestellt und dabei meistens die Entwicklung der Lähmung gut beobachten und graphisch darstellen können. Allerdings haben dabei die Kurven einen Umfang angenommen, der ihre direkte Wiedergabe unmöglich macht. Ich muß mich daher darauf beschränken, einen charakteristischen Ausschnitt derselben unter Reduktion der Zeitabscißen zu rekonstruieren, wie das in Fig. VII geschehen ist. Diese Kurve läßt den allmählichen Eintritt der Lähmung

und der vollständigen Wiederholung gut erkennen. Zu einer kompletten Lähmung ist es bei diesem Versuche nicht gekommen. Bei weiteren Versuchen, bei denen vollständige Lähmung eintrat, verzögerte sich die Wiedererholung meist derart, daß es ganz unmöglich war, diese graphisch zur Darstellung zu bringen. Nicht selten war bei Versuchen dieser Art eine Lähmung des Gastrocnemius kaum zu bemerken. Das war besonders dann der Fall, wenn größere Giftdosen appliziert wurden. Der Grund hierfür liegt einfach an den Nebenwirkungen des Uzarons auf das Herz, das durch Uzaron rascher gelähmt wird als die Muskeln; infolgedessen hört dann die Blutzirkulation auf, und das Gift gelangt nicht mehr in die Muskeln. Das mag auch bei anderen Giften der Grund sein, warum bei ihnen Muskelwirkungen bald gesehen, bald vermißt werden. Wenn auch diese Versuche mit Uzaron die Entwicklung der Lähmung und Erholung nicht so schön erfolgen lassen, wie das an ausgeschnittenen Muskeln der Fall war, so zeigen sie doch mit aller Deutlichkeit, daß der Muskel in situ in gleicher Weise gelähmt wird und sich wieder erholt wie der ausgeschnittene Muskel. Nur geht bei letzterem die Erholung rascher vor sich, wohl deshalb, weil durch das Ausspülen mit Ringerlösung das Gift rascher entfernt wird, als es durch Ausscheidung oder Zerstörung im Körper der Fall ist. Über die Schicksale des

Uzarons im Organismus ist zunächst noch weniges bekannt, und bei der derzeitigen noch geringen Kenntnis über die chemische Natur der wirksamen Stoffe des Uzarons wird eine Klärung dieser Frage noch einige Zeit auf sich warten lassen.

2. Versuche über den Zuckungsverlauf.

Diese Versuche litten an derselben Schwierigkeit, die Giftdosis so zu wählen, daß bei erhaltener Zirkulation ein maximaler Lähmungseffekt zu Stande kam. Die nachstehenden Kurven in Fig. VIII. zeigen daher nur eine beträchtliche Abnahme der Erregbarkeit und der Hubhöhen, aber keine komplette Lähmung, dagegen wiederum das Bild einer vollkommenen Erholung. Charakteristische Änderungen im Zuckungsverlauf sind auch hier nicht zu erkennen, sodaß wir den berechtigten Schluß ziehen dürfen: Die Wirkung des Uzarons ist auf den ausgeschnittenen wie auf den Muskel in situ ganz die gleiche; wir haben also es beim Uzaron mit einem wirklichen Muskelgift zu tun.

C. Wirkung auf die intramuskulären Nervenendigungen.

Schon zu Anfang konnte gezeigt werden, daß die Erregbarkeit des Muskels vom Nerven aus bei der Uzaronvergiftung früher erlischt als bei direkter Reizung.

Es mußte daher gefolgert werden, daß Uzaron nicht nur auf die Muskeln sondern auch auf die Nerven wirkt.

Hängt man eine Schlinge des Nerven eines Nerv-Muskelpräparates in eine Uzaron-Ringerlösung, und reizt man periodisch das Rückenmarksende des Nerven, indem man gleichzeitig die Zuckungen des Gastrocnemius aufschreiben läßt, so nimmt allmählich die Erregbarkeit des Nerven, wie aus der Abnahme der Zuckungshöhe des Muskels ersichtlich ist, ab und erlöscht zuletzt vollständig. Der Nerv wird demnach durch die Uzaronlösung gelähmt. Hängt man dann die Nervenschleife in Ringerlösung und reizt weiter, so ist gelegentlich eine schwache Erholung der Nervenerregbarkeit zu sehen, meistens ist es aber nicht der Fall. Der Nerv wird demnach durch Uzaron nicht nur gelähmt, sondern meistens abgetötet. Um einen Wirkungseffekt auf den Nerven zu erhalten sind aber starke Uzaronlösungen (1—2%) notwendig. Da aber die Muskeln schon bei einer ½ %igen Uzaronlösung rasch gelähmt werden, bei den Versuchen am ganzen Frosch aber noch viel geringere Giftkonzentrationen in Frage kommen, so erscheint es fast als ausgeschlossen, daß das frühere Erlöschen der indirekten Muskelerregung auf einer Lähmung des Nervenstammes beruht.

Die bisherigen Erfahrungen machten es dagegen höchst wahrscheinlich, daß die intramuskulären Nervenendigungen es sind, die beim Versagen der

indirekten Muskelerregung durch Uzaron gelähmt werden. Um dieses sicher festzustellen, habe ich mehrere Versuche angestellt, von denen zunächst der bekannte Versuch mit Ausschaltung eines Hinterbeines aus der Zirkulation, um die Wirkung eines Stoffes auf die intramuskulären Nervenendigungen nachzuweisen, in Betracht kam. Da die früher meist geübte Unterbindung der Art. iliaca ein vollkommenes Aufhören der Zirkulation in der betreffenden Extremität nicht sicher gewährleistet, habe ich durch festes Abbinden in der Leistenbeuge die Unterbrechung der Zirkulation sicher bewirkt. An beiden Oberschenkeln legte ich die Nervi ischiadici frei, für die dann die maximale Reizstärke festgestellt wurde. Nach der Uzarongabe wurden innerhalb gewisser Zeitinterwalle die Erregbarkeit des Nerven und des Gastrocnemius geprüft. Mehrmals habe ich auch einen Gastrocnemius auf der vergifteten Seite seine Zuckungen aufschreiben lassen. Ein unzweideutiger Erfolg scheiterte aber an der schon früher erwähnten Nebenwirkung des Uzarons auf das Herz und dem dadurch bedingten Erlöschen der Blutbewegung.

In einer ganzen Anzahl von Versuchen konnte ich am vergifteten Schenkel das Erlöschen der indirekten Erregbarkeit vor der direkten Erregbarkeit feststellen, während auf der unterbundenen Seite direkte und indirekte Erregbarkeit meistens er-

halten blieben. Doch habe ich mehrmals auch am abgebundenen Schenkel die Erregbarkeit des Muskels vom Nerven aus erloschen gefunden; es kann dies aber nicht eine Folge ungenügender Aufhebung der Zirkulation sein, sondern war vielmehr eine Folge der Zirkulationsaufhebung. Ein solches Erlöschen der indirekten Muskelerregbarkeit habe ich nämlich auch vielfach an abgebundenen hinteren Extremitäten nicht vergifteter Frösche beobachtet. Es ist überhaupt auffällig, daß Nerven und Muskeln in situ bei Zirkulationsstörungen rascher absterben, als dies bei einem isolierten Nerv-Muskelpräparat der Fall ist. Es lohnt daher nicht, diese Versuche im einzelnen zu würdigen, es genügt, wenn ich als Gesamtresultat derselben hervorhebe, daß ich meistens die Muskeln noch direkt erregbar fand, wenn schon die Erregbarkeit vom Nerven aus erloschen war. Oder mit anderen Worten, es ergaben diese Versuche ganz zweifellos eine Lähmung der intramuskulären Nervenendigungen durch Uzaron. Dagegen gelang es mir bei diesen Versuchen nur selten auch die Reversibilität dieser Lähmung festzustellen.

Ich habe deshalb, um von der Herztätigkeit unabhängig zu sein, Durchspülungsversuche der Hinterschenkel des Frosches mit Uzaronlösung angestellt, die ganz sicher die Wirkung des Uzarons auf die intramuskulären Nervenendigungen konstatieren

lassen und auch die Reversibilität der Nervenendenlähmung zu zeigen gestatten.

Zu diesen Versuchen habe ich in die Aorta abdominalis eine Kanüle eingeführt und aus zwei Mariottschen Flaschen die beiden Hinterschenkel abwechselnd mit Ringer- oder Uzaron-Ringerlösung durchspült. Von 5 zu 5 Minuten habe ich dann an beiden Schenkeln, deren Ischiadici frei gelegt waren, die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven für verschiedene Stromstärken geprüft und dann auf Ringer umgeschaltet, sobald Lähmung eingetreten war. Ein derartiger Durchspülungsversuch mit Uzaron-Ringerlösung 1:500 liegt nachstehender Tabelle zu Grunde. Die Erregbarkeit ist in Zeitinterwallen von 5 Minuten geprüft bis zum Eintritt der Lähmung. Nach längerer Durchspülung mit Ringer bestimmte ich dann bei Nerv und Muskel wiederum die Reizschwelle, und es fand sich nach etwa einer Stunde der Durchspülung fast die anfängliche Reizschwelle.

Zeit	3^{55}		4		4^{05}		4^{10}		4^{15}		4^{20}		4^{25}	5^{40}	
	l	r	l	r	l	r	l	r	l	r	l	r		l	r
Reizschwelle für den Nerven cm Rollenabstand	44	44	44	44	38	37	14	8	4	unerregbar			Auf Ringer umgeschaltet	38	36
Reizschwelle für den Muskel	23	22	23	22	15	14	12	11	8	10	5	7		16	15

Durchspülung der Hinterschenkel eines Frosches.

4. h. Umschaltung auf Uzaronlösung 1:500.

Die lähmende Wirkung des Uzarons auf die intramuskulären Nervenendigungen unterliegt somit keinem Zweifel mehr, und zusammenfassend kann ich daher meine Untersuchung über die peripher lähmende Wirkung des Uzarons mit dem Satze schließen: Die periphere Lähmung durch Uzaron ist sowohl durch Lähmung der quergestreiften Muskulatur als auch der intramuskulären Nervenendigungen bedingt.

Wir haben somit im Uzaron ein Gift mit sehr vielseitigen Angriffspunkten, mit teils erregender, teils lähmender Wirkung. So haben wir nach Gürber, Frey, Hirz, Loening[1]) sympaticotrope erregende Wirkung; dann erregende und später lähmende Wirkung auf das Zentralnervensystem, ferner erregende und lähmende Wirkung auf den Herzmuskel, sodann, wie im vorhergehenden gezeigt worden ist, lähmende Wirkung auf den animalen neuro-muskulären Bewegungsapparat.

Es fragt sich noch, ist diese vielseitige Wirkung an nur einen Stoff des Uzarons gebunden, oder ist

---

1) Gürber, Über Uzara, ein neues organotrop wirkendes Antidiarrhoikum. Münch. Med. Wochenschrift 1911 Nr. 40.

Frey, Ärztl. Verein Marburg. Münch. Med. Wochenschrift 1913 Nr. 8.

Hirz, Münch. Med. Wochenschrift 1912 Nr. 40.

Loening, Zeitschrift für Biologie 1913 Bd. 62.

sie der Ausdruck verschiedener im Uzaron kombinierter wirksamer Stoffe?

Uzaron ist, wie schon hervorgehoben, ähnlich dem Pantopon ein gereinigter Extrakt, der sämtliche wirksamen Stoffe der Uzara-Droge in sich vereinigt. Daß ein derartiger Drogenextrakt nicht aus einem einzelnen Stoff besteht, ist ohne weiteres verständlich, und Gürber hat schon mehrere Stoffe, etwa 2 bis 3, kristallinisch gewinnen können, die verschiedenartigen Wirkungscharakter zeigen.

Bei der chemischen Aufarbeitung des Uzarons läßt sich mit einer Ausbeute von etwa 15% des Uzarongewichts ein Glykosid kristallinisch gewinnen, daneben in weit kleinerer Menge ein kristallinischer Körper von nicht glykosidischem Charakter, außerdem eine Anzahl nicht kristallisierender z. T. harzartiger Stoffe, deren besonderes Charakteristikum ein außerordentlich bitterer Geschmack ist. Überdies enthält das Uzaron auch anorganische Salze, namentlich reichlich Kalisalze. Es war deshalb möglich, daß die Muskellähmung von diesen Salzen, die ja starke Muskelgifte sind, herrührte.

Um dies zu prüfen, ist Uzaron verascht und die Asche in Ringerlösung aufgelöst worden. Ein Sartorius in dieser Uzaron-Asche-Lösung, die einer 1% Uzaronlösung entsprechen würde, zeigt in seiner Kurve

nur eine geringe Abnahme der Hubhöhen, die eventuell auch als Ermüdung gedeutet werden könnte, während doch der Sartorius in einer 1% Uzaronlösung sofort gelähmt wird. Bei einem Versuche mit einer Uzaron-Asche, die einer 2%-Uzaronlösung entsprechen würde, nehmen zwar die Hubhöhen stärker ab, zu einer vollständigen Lähmung kommt es jedoch auch hier nicht. Es können daher wohl die Kalisalze an dem lähmenden Effekt des Uzaron beteiligt sein, aber allein kommt ihnen diese Wirkung nicht zu.

Ferner habe ich Gelegenheit gehabt, die von anderer Seite aus Uzaron isolierten Stoffe auf die Muskelwirkung zu prüfen. Dabei zeigte sich, daß der oben erwähnte Hauptbestandteil des Uzarons, das kristallisierende Glykozid Uzarin, das wohl als der vorwiegende Träger der pharmakotherapeutischen Wirkung des Uzarons aufzufassen ist, keine ausgesprochen lähmende Wirkung auf den Muskel hat. Versuche mit dieser Substanz zeigten wohl Schwankungen in der Hubhöhe, ähnlich wie sie bei der Bleivergiftung als charakteristisch beschrieben werden; zu einer Lähmung des Muskels führt die Substanz nicht.

Die weitere kristallisierende Substanz, das Uzaren, ist in Wasser kaum löslich; es ließ sich deshalb eine Wirkung auf den Muskel nicht feststellen. Dagegen erwies sich nach Abscheidung der kristallinischen Bestandteile die Mutterlauge als sehr wirksam auf den

Muskel. Versuche, aus der Mutterlauge die muskellähmende Substanz zu isolieren, führten zuletzt zu einem harzartigen, aus wässriger Lösung durch Tannin, aus alkoholischer Lösung durch Äther fällbaren Körper von einem geradezu entsetzlich bitteren Geschmack, der schon in sehr geringer Konzentration ausgeschnittene Muskeln lähmt. Auf dieser Uzarakomponente scheint auch die Krampfwirkung des Uzarons zu beruhen. Da es sich bei dieser Substanz noch kaum um einen chemisch reinen Körper handelt, verlohnt es sich nicht, diesen Gegenstand, der von anderer Seite eingehendere Bearbeitung erfahren wird, hier weiter zu verfolgen. Es genügt hier gezeigt zu haben, daß es ein besonderer Stoff im Uzaron ist, dem die Muskelwirkung hauptsächlich zugeschrieben werden muß.

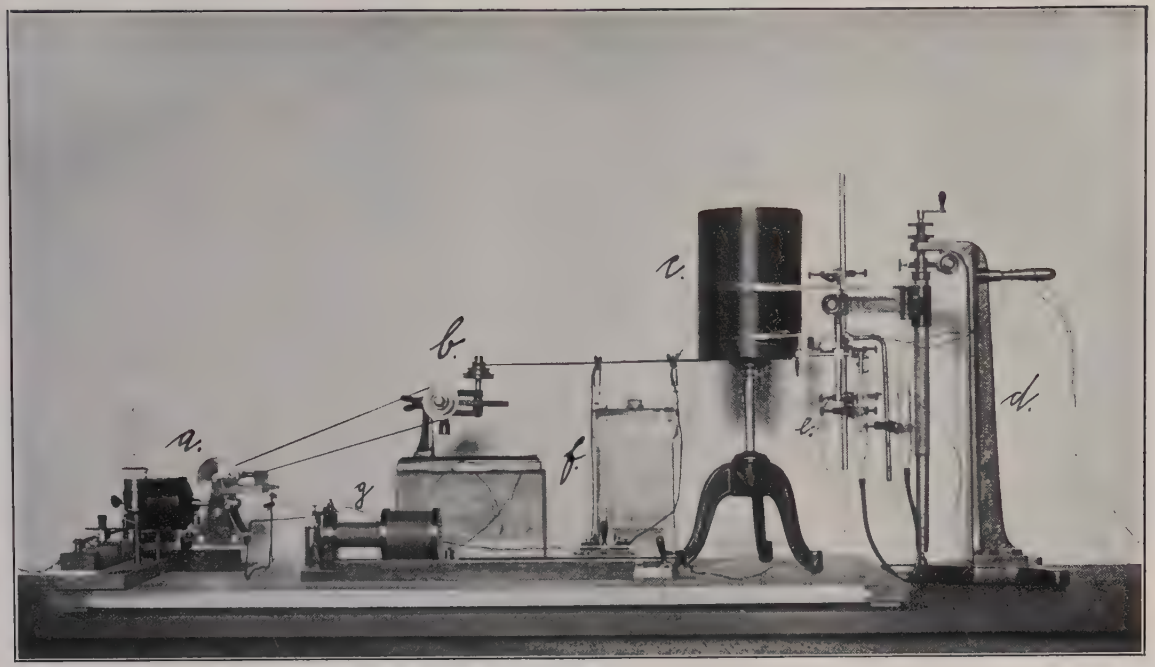
Mit dieser Feststellung glaube ich meine Untersuchung als abgeschlossen betrachten zu dürfen und komme zusammenfassend zu folgendem Schluß:

Uzaron lähmt den Muskel selbst wie auch die intramuskulären Nervenendigungen, sodaß die am uzaronvergifteten Frosch beobachtete periphere Lähmung sowohl durch Nerven- wie durch Muskellähmung bedingt ist. Die Vergiftung des Muskels sowohl wie die der peripheren Nervenendigungen ist reversibel. Die Muskelwirkung ist sowohl am ausgeschnittenen Muskel wie am Muskel in situ zu beobachten und ist von der Tätigkeit des Muskels unabhängig. Die

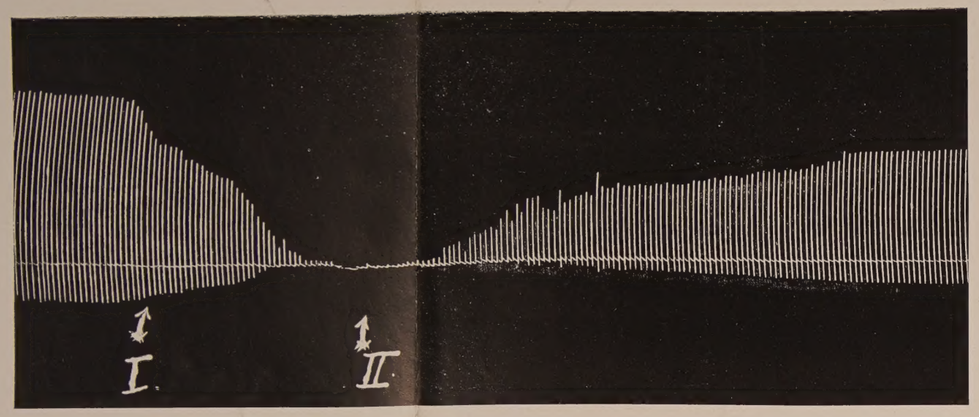
lähmende Wirkung des Uzarons ist an einen besonderen Stoff des Uzarons geknüpft.

Zum Schlusse möchte ich Herrn Prof. Dr. Gürber für die Anregung zu dieser Untersuchung und die stets bereitwilligste Unterstützung meinen besten Dank aussprechen.

Figur I



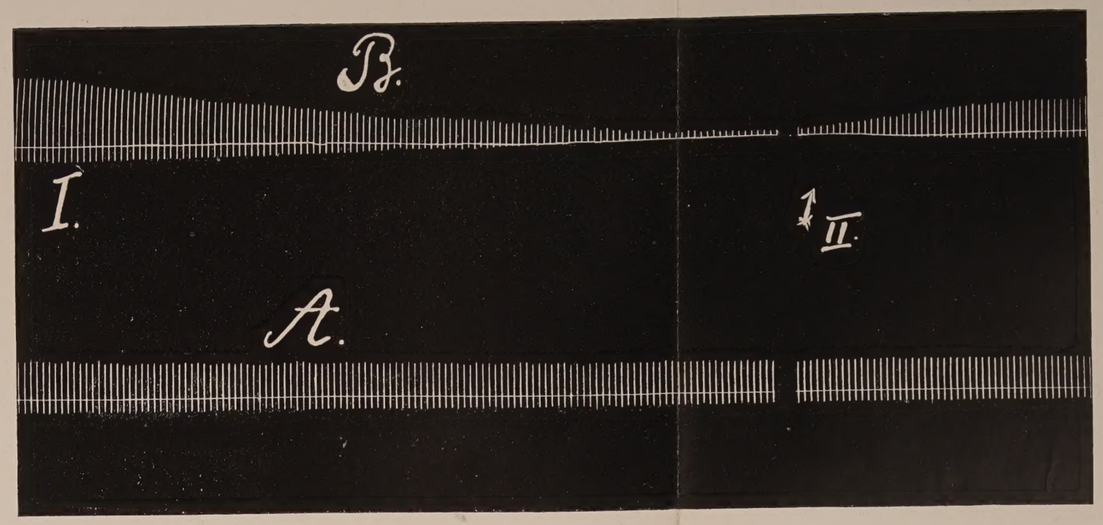
Figur II



Sartorius

I. Uzaron-Ringer 1 : 200. II. Ringerlösung.

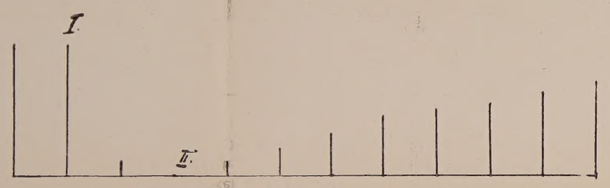
Figur III



A. Sartorius in Ringerlösung.

B. Sartorius in Uzaronlösung { I. Uzaronlösung 1 : 500. II. Ringerlösung.

Figur IV



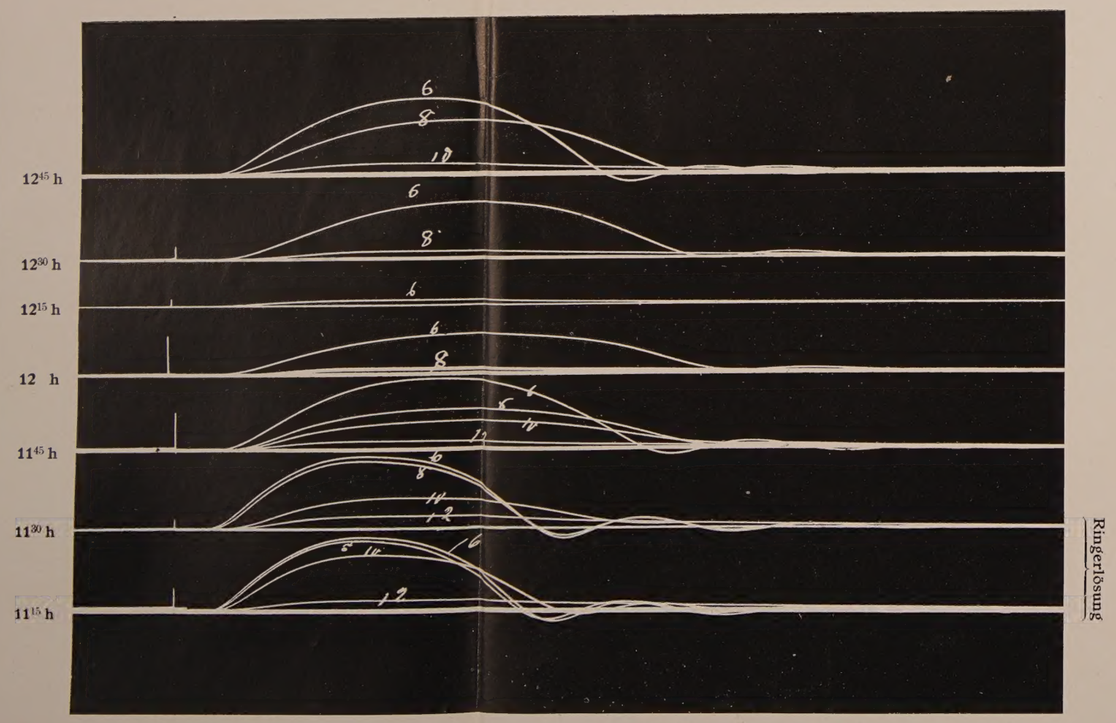
Sartorius in Uzaronlösung 1 : 200

Reizung alle 15 Minuten

Hubhöhe in mm als Ordinate. I. Uzaronlösung 1 : 200.

Zeit als Absciße (10 mm = 15 Min.) II. Ringerlösung.

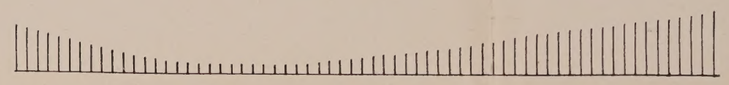
Figur V



Sartorius in Uzaronlösung 1 : 200

11³⁰ h Uzaronlösung 1 : 200. 12¹⁵ h Ringerlösung.

Figur VII



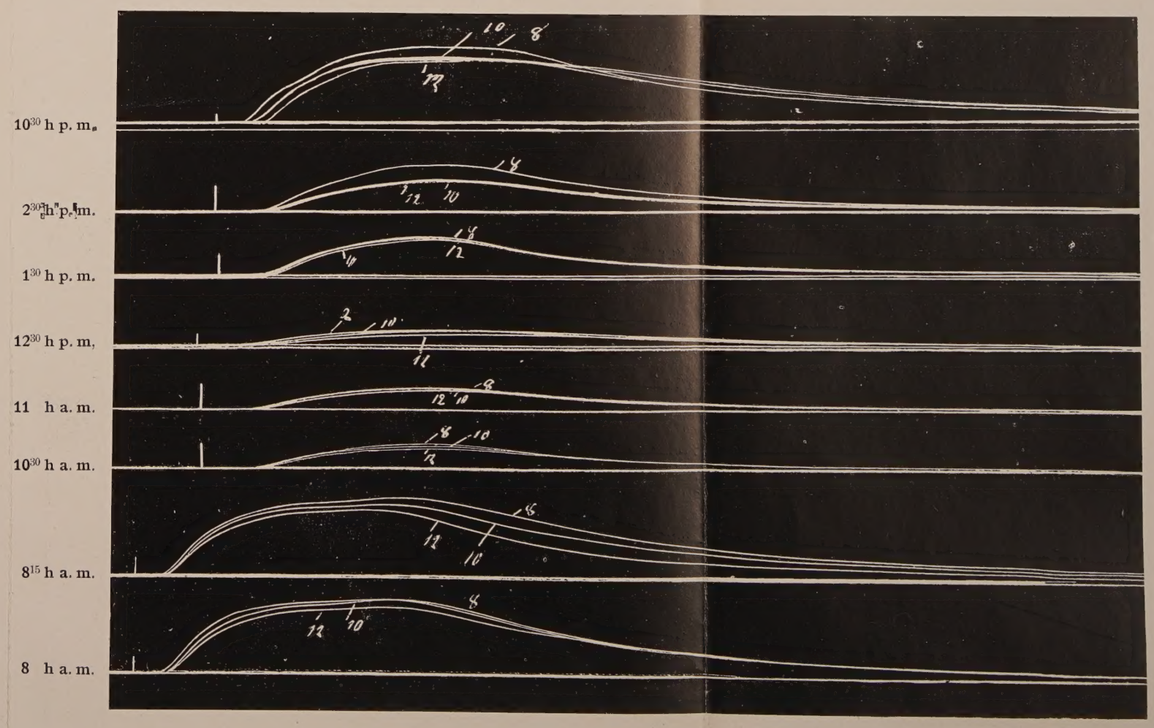
Gastrocnemius in situ während der Uzaronvergiftung

Dosis: 0,002 Uzaron.

Hubhöhe in mm als Ordinate.

Zeit als Absciße (10 mm = 15 Min.)

Figur VIII



Gastrocnemius in situ während der Uzaronvergiftung

8³⁰ h a. m. 0,002 gr Uzaron in den Rückenlymphsack.

Lebenslauf.

Ich, Ernst August Otto Sommer, ev. Konfession, wurde am 21. September 1886 zu Frankenberg in Hessen als Sohn des Kgl. Rentmeisters Wilhelm Sommer und dessen Ehefrau Auguste geb. Müller, geboren. Zuerst besuchte ich die Vorschule, dann das Kgl. Gymnasium zu Marburg, an dem ich Ostern 1907 die Reifeprüfung bestand. Ich widmete mich dann dem Studium der Medizin und studierte die ersten fünf Semester in Marburg, wo ich im August 1909 die ärztliche Vorprüfung bestand. Darauf studierte ich an der Universität München zwei Semester, dann an der Universität Berlin ein Semester und kehrte danach nach Marburg zurück. Im Mai 1912 legte ich dort das medizinische Staatsexamen ab. Den Bestimmungen des praktischen Jahres genügte ich am pharmakologischen Institut zu Marburg und an dem städtischen Krankenhaus zu Graudenz in Westpreußen. Im Juni 1913 erhielt ich meine Approbation als Arzt.

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg: Prof. Gasser, Prof. Disse, Prof. Zumstein, Prof. Schenck, Prof. Meyer, Prof. Zincke, Prof. Richarz, Prof. Korschelt, Prof. Kutscher, Prof. Matthes, Prof. Schmidt, Prof. Friedrich, Prof. Zangemeister, Prof. Bonhoff, Prof. Müller, Prof. Ostmann, Prof. Tuczek, Prof. König, Prof. Bach, Prof. Gürber; in München: Prof. v. Angerer, Prof. v. Bauer, Prof. Amann, Prof. Roeßle, Prof. Posselt, Prof. Pfaundler; in Berlin: Prof. Orth, Prof. Heubner, Prof. Bumm, Prof. Freund, Prof. Passow.